

鎮咳剤

ムコブロチン® 配合シロップ
 MUCOBROTIN® COMBINATION SYRUP

貯 法：室温保存、気密容器
 使用期限：外箱、ラベルに記載

日本標準商品分類番号 872229		
承認番号	薬価収載	販売開始
22100AMX00771	2009年9月	1996年7月

※※【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- 1) 重篤な呼吸抑制のある患者 [呼吸抑制を増強するおそれがある。]
- ※※ 2) 12歳未満の小児（「小児等への投与」の項参照）
- 3) アヘンアルカロイドに対し過敏症の既往歴のある患者
- ※※ 4) 閉塞隅角緑内障の患者 [抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状を悪化させることがある。]
- 5) 前立腺肥大等下部尿路に閉塞性疾患のある患者 [症状を悪化させるおそれがある。]
- 6) カテコールアミン製剤（アドレナリン、イソプロテレノール等）を投与中の患者（「相互作用」の項参照）

【組成・性状】

1 mL中の有効成分	日局 ジヒドロコデインリン酸塩 …………… 3 mg 日局 dl-メチルエフェドリン塩酸塩 …………… 6 mg 日局 クロルフェニラミンマレイン酸塩 …………… 1.2 mg
添加物	白糖、エリスリトール、サッカリンNa水和物、リンゴ濃縮果汁、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、カラメル、香料、エタノール
性状	淡褐色の液状のシロップ剤。エタノールを1.5W/V%含有。
pH	4.0～5.0

【効能・効果】

下記疾患に伴う咳嗽
 急性気管支炎、慢性気管支炎、感冒・上気道炎、肺炎、肺結核

※【用法・用量】

通常、成人 1日10mlを3回に分割経口投与する。
 なお、症状により適宜増減する。
 小児には以下のように投与する。
 12歳以上15歳未満：成人量の2/3

※※【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
- ※※ 1) 開放隅角緑内障の患者 [抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状を悪化させることがある。]
- 2) 気管支喘息発作中の患者 [気道分泌を妨げるおそれがある。]
- 3) 心・呼吸機能障害のある患者 [呼吸抑制を増強するおそれがある。]
- 4) 肝・腎機能障害のある患者 [副作用が発現するおそれがある。]
- 5) 脳に器質的障害のある患者 [脳血管を拡張し脳脊髄液圧を上昇させるおそれがある。]
- 6) ショック状態にある患者 [症状を悪化させるおそれがある。]
- 7) 代謝性アシドーシスのある患者 [症状を悪化させるおそれがある。]

- 8) 甲状腺機能異常のある患者 [症状を悪化させるおそれがある。]
- 9) 副腎皮質機能低下症（アジソン病等）の患者 [症状を悪化させるおそれがある。]
- 10) 薬物依存の既往歴のある患者 [薬物依存を生じるおそれがある。]
- 11) 高齢者、衰弱者 [高齢者、衰弱者は代謝・排泄機能が低下しているため、副作用が発現するおそれがある。（「高齢者への投与」の項参照）]
- 12) 高血圧症の患者 [症状を悪化させるおそれがある。]
- 13) 糖尿病の患者 [血糖のコントロールに悪影響を及ぼすおそれがある。]
- 14) 妊婦（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- 1) 用法・用量通り正しく使用しても効果が認められない場合は、本剤が適当でないと考えられるので、投与を中止すること。また、経過の観察を十分に行うこと。
- 2) 重篤な呼吸抑制のリスクが増加するおそれがあるので、18歳未満の肥満、閉塞性睡眠時無呼吸症候群又は重篤な肺炎患者を有する患者には投与しないこと。
- 3) 過度に使用を続けた場合、不整脈、場合によっては心停止を起こすおそれがあるので、使用が過度にならないように注意すること。
- 4) 眠気、めまいが起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

3. 相互作用

本剤に含まれるジヒドロコデインリン酸塩は、主として肝代謝酵素UGT2B7、UGT2B4及び一部CYP3A4、CYP2D6で代謝される。

1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カテコールアミン製剤 アドレナリン ボスミン イソプロテレノール プロタノール 等	不整脈、場合によっては心停止を起こすおそれがある。	メチルエフェドリン塩酸塩及びカテコールアミン製剤はともに交感神経刺激作用を持つ。

2) 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体 バルビツール酸誘導体 等 モノアミン酸化酵素阻害剤 三環系抗うつ剤 アルコール	中枢抑制作用が増強されることがある。	ジヒドロコデインリン酸塩、クロルフェニラミンマレイン酸塩はともに中枢神経抑制作用を持つ。
抗コリン剤 アトロピン硫酸塩 等	便秘又は尿貯留が起こるおそれがある。	ジヒドロコデインリン酸塩は抗コリン作用を増強する。
モノアミン酸化酵素阻害剤 甲状腺製剤 レボチロキシリン リオチロニン 等	メチルエフェドリン塩酸塩の作用が増強されることがある。減量するなど注意すること。	メチルエフェドリン塩酸塩は交感神経刺激作用を持つ。
※※ ナルメフェン塩酸塩水和物	本剤の効果が減弱するおそれがある。	μオピオイド受容体拮抗作用により、本剤の作用が競合的に阻害される。

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

1) 重大な副作用 (頻度不明)

- 無顆粒球症、再生不良性貧血：無顆粒球症、再生不良性貧血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。
- 呼吸抑制：呼吸抑制があらわれることがあるので、息切れ、呼吸緩慢、不規則な呼吸、呼吸異常等があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、ジヒドロコデインリン酸塩による呼吸抑制には、麻薬拮抗剤 (ナロキソン、レバロルフアン等) が拮抗する。

2) その他の副作用

	頻度不明
過敏症 ^{注1)}	顔面紅潮、発疹、そう痒感
血液 ^{注1)}	血小板減少症
依存性 ^{注2)}	薬物依存
呼吸循環器系	心悸亢進、血圧変動
精神神経系	眠気、疲労、めまい、発汗、頭痛、神経過敏、熱感
消化器	悪心・嘔吐、便秘、食欲不振、口渇
泌尿器	多尿、排尿困難

注1) 症状 (異常) が認められた場合には投与を中止すること。

注2) 反復使用により生じることがあるので、観察を十分に行うこと。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので用量に注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[ジヒドロコデインリン酸塩の類似化合物 (モルヒネ) の動物実験で催奇形性が報告されている。]

2) 分娩時の投与により新生児に呼吸抑制があらわれることがある。

- 授乳中の女性には、本剤投与中は授乳を避けさせること。[ジヒドロコデインリン酸塩の類似化合物 (コデイン) で、母乳への移行により、乳児でモルヒネ中毒 (傾眠、哺乳困難、呼吸困難等) が生じたとの報告がある。なお、CYP2D6の活性が過剰であることが判明している患者 (Ultra-rapid Metabolizer) では、母乳中のジヒドロモルヒネ濃度が高くなるおそれがある。]

7. 小児等への投与

12歳未満の小児には投与しないこと。[呼吸抑制の感受性が高い。海外において、12歳未満の小児で死亡を含む重篤な呼吸抑制のリスクが高いとの報告がある。]

8. その他の注意

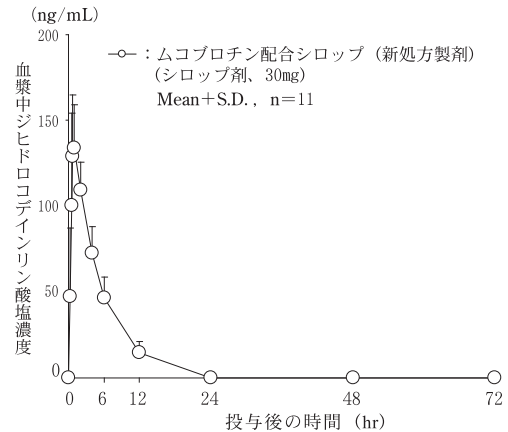
遺伝的にCYP2D6の活性が過剰であることが判明している患者 (Ultra-rapid Metabolizer) では、本剤に含まれるジヒドロコデインリン酸塩の活性代謝産物であるジヒドロモルヒネの血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすくなるおそれがある。

【薬物動態】

生物学的同等性試験

試験製剤 (ムコプロチン配合シロップ (新処方製剤)) と標準製剤 (ムコプロチン配合シロップ (旧処方製剤)) を、クロスオーバー法によりそれぞれ10mL (ジヒドロコデインリン酸塩として30mg、*dl*-メチルエフェドリン塩酸塩として60mg及びクロルフェニラミンマレイン酸塩として12mg) 健康成人男子 (n=11) に絶食単回経口投与して血漿中ジヒドロコデインリン酸塩濃度、血漿中 *dl*-メチルエフェドリン塩酸塩濃度及び血漿中クロルフェニラミンマレイン酸塩濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ (AUC、Cmax) について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log (0.80) ~ log (1.25) の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された¹⁾。

1) ジヒドロコデインリン酸塩

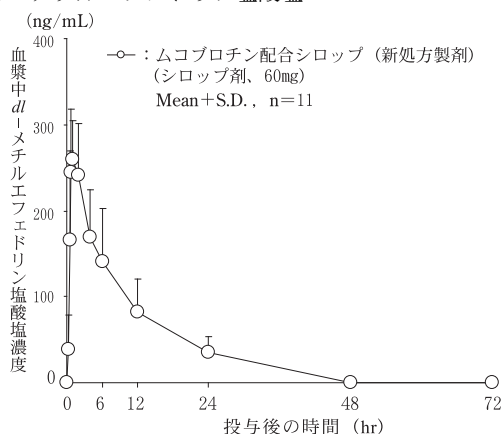


	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₇₂ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
ムコプロチン配合シロップ (新処方製剤) (シロップ剤, 30mg)	781.57 ± 150.86	145.01 ± 24.36	0.977 ± 0.541	3.5376 ± 0.4498

(Mean ± S. D., n=11)

血漿中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

2) dl-メチルエフェドリン塩酸塩

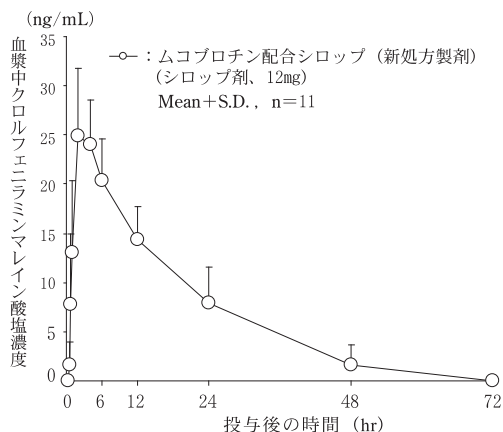


	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₇₂ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
ムコプロチン配合シロップ (新処方製剤) (シロップ剤, 60mg)	2904.1 ± 813.8	301.18 ± 31.81	1.159 ± 0.551	10.527 ± 4.417

(Mean ± S. D., n=11)

血漿中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

3) クロルフェニラミンマレイン酸塩



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₇₂ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
ムコプロチン配合シロップ (新処方製剤) (シロップ剤, 12mg)	485.3 ± 148.9	26.29 ± 6.01	2.727 ± 1.009	15.24 ± 4.62

(Mean ± S. D., n=11)

血漿中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

【薬効薬理】

1. ジヒドロコデインリン酸塩

コデインと同じモルヒネ系鎮痛薬に属するので、薬理作用は質的にはモルヒネに準ずる。鎮痛、鎮咳作用はコデインより強く、臨床的には主として鎮咳薬として用いられ、麻薬性中枢性鎮咳薬に分類される²⁾。

2. dl-メチルエフェドリン塩酸塩

α及びβ受容体を刺激するが、作用の一部は交感神経終末からのノルアドレナリン遊離を介する間接的なものである。臨床的にはβ₂受容体刺激による気管支拡張作用が利用される³⁾。

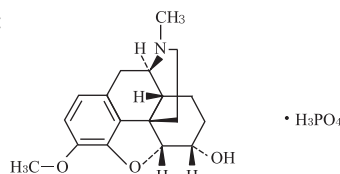
3. クロルフェニラミンマレイン酸塩

H₁受容体を介するヒスタミンによるアレルギー性反応（毛細血管の拡張と透過性亢進、気管支平滑筋の収縮、知覚神経終末刺激によるそう痒、など）を抑制する⁴⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

1. ジヒドロコデインリン酸塩

構造式：



一般名：ジヒドロコデインリン酸塩

(Dihydrocodeine Phosphate)

化学名：(5*R*, 6*S*)-4, 5-Epoxy-3-methoxy-17-methylmorphinan-6-ol monophosphate

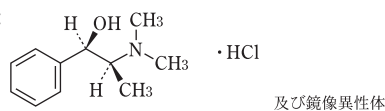
分子式：C₁₈H₂₃NO₃ · H₃PO₄

分子量：399.38

性状：白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。水又は酢酸(100)に溶けやすく、エタノール(95)に溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。1.0gを水10mLに溶かした液のpHは3.0～5.0である。光によって変化する。

2. dl-メチルエフェドリン塩酸塩

構造式：



一般名：dl-メチルエフェドリン塩酸塩

(dl-Methylephedrine Hydrochloride)

化学名：(1*RS*, 2*SR*)-2-Dimethylamino-1-phenylpropan-1-ol monohydrochloride

分子式：C₁₁H₁₇NO · HCl

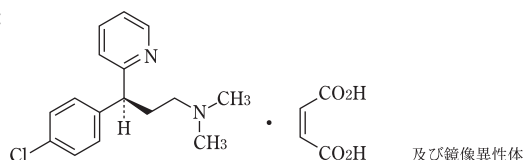
分子量：215.72

性状：無色の結晶又は白色の結晶性の粉末である。水に溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けにくく、酢酸(100)に溶けにくく、無水酢酸にほとんど溶けない。水溶液(1→20)は旋光性を示さない。

融点：207～211℃

3. クロルフェニラミンマレイン酸塩

構造式：



一般名：クロルフェニラミンマレイン酸塩

(Chlorpheniramine Maleate)

化学名：(3*RS*)-3-(4-Chlorophenyl)-*N,N*-dimethyl-3-pyridin-2-ylpropylamine monomaleate

分子式：C₁₆H₁₉ClN₂ · C₄H₄O₄

分子量：390.86

性状：白色の微細な結晶である。酢酸(100)に極めて溶けやすく、水又はメタノールに溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けやすい。希塩酸に溶ける。水溶液(1→20)は旋光性を示さない。

融点：130～135℃

【取扱い上の注意】

安定性試験

最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度75%、6ヵ月)の結果、ムコプロチン配合シロップは通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された⁵⁾。

【包装】

ムコプロチン配合シロップ：500mL

【主要文献】

- 1) 東和薬品株式会社 社内資料：生物学的同等性試験
- 2) 第十七改正日本薬局方解説書, C-2178, 2016
- 3) 第十七改正日本薬局方解説書, C-5390, 2016
- 4) 第十七改正日本薬局方解説書, C-1726, 2016
- 5) 東和薬品株式会社 社内資料：安定性試験

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献（社内資料を含む）は下記にご請求下さい。

東和薬品株式会社 学術部DIセンター（24時間受付対応）

〒571-8580 大阪府門真市新橋町2番11号

☎0120-108-932 TEL 06-6900-9108 FAX 06-6908-5797

<http://www.towayakuhin.co.jp/forstaff>

製造販売元

東和薬品株式会社

大阪府門真市新橋町2番11号